

Choroba Alzheimera: obecny stan wiedzy, perspektywy terapeutyczne

Jerzy Leszek

Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Choroba Alzheimera, najczęstsza przyczyna otępienia w starszym wieku, cechuje się wybiórczym uszkodzeniem funkcji i śmiercią neuronów cholinergicznym w przegrodzie i różnych regionach kory mózgu. Towarzyszą jej zmiany patologiczne — zwyrodnienie włóknkowe wewnątrz- i zewnątrzneuronale oraz nici neuropilowe. Molekularne podstawy neurodegeneracji obejmują apoptozę, szok oksydacyjny z uwalnianiem wolnych rodników, procesy zapalne, aktywację immunologiczną i inne. W artykule przedstawiono również wybrane metody diagnostyczne, współcześnie stosowane leki oraz istotne kwestie dotyczące badań podstawowych, które mogą stwarzać przesłanki do przełomu terapeutycznego w najbliższych latach.

Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (3): 101–106

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, diagnostyka, farmakoterapia

Wprowadzenie

Wśród chorób i zaburzeń psychicznych, dotykających starzejących się coraz bardziej populacji społeczeństw krajów wysoko uprzemysłowionych (w tym Polski), prawdziwym wyzwaniem, nie tylko dla badaczy, są choroby otępienne, na czele z chorobą Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*), należące do najpoważniejszych schorzeń starszego wieku.

Prognozy demograficzne wskazują na szybki proces starzenia się społeczeństw, szczególnie kra-

jów wysoko uprzemysłowionych, w tym Polski. Rodzi to określone konsekwencje również natury zdrowotnej. Przyjmuje się, że w 2020 roku ponad milion Polaków osiągnie 90. rok życia, a co czwarty Polak w 2035 roku przekroczy 65. rok życia. Obecnie 127 milionów Europejczyków jest dotkniętych przynajmniej jedną chorobą mózgu, które stanowią 35% wszystkich obciążeń chorobowych w Europie. Szacuje się, że w ciągu 10 następnych lat w krajach Unii Europejskiej (UE) liczba młodych osób zmaleje o około 10 milionów, a w tym samym czasie spodziewany jest wzrost liczby starszych osób o około 6,5 miliona. Co 5 lat średnia wieku pracowników UE wzrasta średnio o rok. W Polsce liczba chorych z otępieniem wynosi około 400 000. Najczęstszą przyczyną otępienia w podeszłym wieku jest AD, na którą w Polsce choruje około 250 tysięcy osób, a przewiduje się, że tylko w Polsce do 2020 roku zachoruje na nią około miliona osób.

Choroba Alzheimera jest jedną z chorób podeszłego wieku, która powoduje wybiórcze zaburzenie funkcji i śmierć neuronów cholinergicznym w przegrodzie i różnych regionach kory mózgu.

Neurodegeneracja i neuropatologia

Neurodegeneracji, czyli stopniowemu zwyrodnieniu i obumieraniu neuronów, towarzyszy powstawanie нефизjologicznych form białek zdolnych do agregacji i opornych na działanie enzymów proteolitycznych oraz uszkodzenie szlaków przekazywania sygnałów. Choroba rozpoczyna się w obszarze allokory, a następnie obejmuje hipokamp, ciało migdałowate, wzgórze, przodomózgowie i liczne monoaminergiczne jądra pnia mózgu. Niektóre obszary mózgowia, na przykład mózdzek, niekiedy pozostają nienaruszone aż do końcowej fazy choroby. Choroba pozostaje w stadium przed-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Jerzy Leszek
Katedra i Klinika Psychiatrii
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
ul. Wybrzeże Pasteura 10, 50-367 Wrocław
e-mail: jerzy.leszek@am.wroc.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 3, 101–106
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2012 Via Medica

klinicznym przez wiele lat, nawet 20–30, i — stopniowo postępując — niszczy ośrodki układu limbicznego [1]. Postęp destrukcji uderzająco przypomina odwrotną sekwencję mielinizacji kory mózgowej. Neurony obładowane złogami lipofuscyny i pigmentem neuromelaminowym stają się szczególnie wrażliwe na uszkodzenie w zakresie cytoszkieletonu komórkowego [2]. Pozakomórkowe wytrącenia nierozpuszczalnych białek amyloidu β ($A\beta$) stanowią centra tak zwanych blaszek starczych. Złogi amyloidowe pojawiają się na ogół później niż zaburzenia śródneuronalne.

Blaszki starcze są nierównomiernie rozłożone w mózgu. Najmniej ich powstaje w hipokampie, najwięcej — w korze potyliczno-czołowej. Akumulacja blaszek w mózgu rozpoczyna się w około 50. roku życia, stopniowo narastając w kolejnych latach [3].

Nagromadzenie się blaszek starczych w mózgu w AD, w porównaniu z normalnie starzejącym się mózgiem, charakteryzuje się wyższym stężeniem rozpuszczalnego i nierozpuszczalnego $A\beta_{42}$, większą liczbą modyfikacji końcowych aminokwasów $A\beta_{40}$ i $A\beta_{42}$ oraz wzrostem ich stężenia. Bardzo wolny proces akumulacji $A\beta$ sprzyja powstawaniu ich patologicznych modyfikacji, takich jak racemizacja, izomeryzacja, cyklizacja i oligomeryzacja, co prowadzi między innymi do nierozpuszczalności peptydu $A\beta_{42}$ [4]. Na podstawie różnych obliczeń szacuje się, że AD ma podłoże genetyczne w 10–40% wszystkich przypadków, chociaż niektórzy autorzy uważają, że występuje ono u prawie wszystkich chorych [5]. Badania genetyczne wydają się wskazywać, że w AD prosty model dominującego dziedziczenia autosomalnego istnieje jedynie w około 2,5% wszystkich przypadków wczesnej postaci choroby [6].

W AD występują nieprawidłowości w licznych układach neurotransmisji: cholinergicznym, serotoninoergicznym, noradrenergicznym i dopaminergicznym [7].

Zaburzone są elementy odpowiedzialne za przenoszenie sygnałów, takie jak cyklaza adenylanowa, fosfoinozytydy i kinaza białkowa C. W fibroblastach pacjentów z AD następują patologiczne zmiany w stężeniu wolnego wapnia i jego pobieraniu, w kaskadzie fosfatydyloinozytolu, aktywności kinazy białkowej C oraz stężeniu i biosyntezie cyklicznego adenozynomonofosforanu (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*). Takie zaburzenia w przekaźnikach sygnałów mogą powodować zmiany w metabolizmie tlenowym, obróbce białka amyloidowego i fosforylacji białka *tau* [8, 9].

Koncepcja stanu zapalnego jako ważnego czynnika w AD do niedawna opierała się na stwierdzeniu autodestrukcyjnych zmian mózgowych w badaniach autopsyjnych oraz danych epidemiologicznych sugerujących ochronne działanie środków przeciwzapalnych. Obecnie wiadomo, że lokalna odpowiedź ostrej fazy zachodzi w mózgu, a na ryzyko AD wpływają liczne związki biologicznie aktywne [10]. Dochodzi do nadmiernej indukcji astrocytów oraz komórek mikrogleju. Aktywowane komórki mikrogleju, makrofagi/monocyty, stanowią ważne elementy odpowiedzi zapalnej OUN, głównie w regionach złogów amyloidowych, z 39–43-aminokwasowymi $A\beta$ [11]. Blaszki starcze charakteryzuje samopodtrzymujący się stan zapalny, w którym bez klasycznej odpowiedzi ostrej fazy jest aktywowana droga składnika dopełniacza C_{1q} z cytokinami i białkami ostrej fazy (białko C-reaktywne, oksygenaza hemowa 1) [12].

Do czynników ryzyka wystąpienia AD zalicza się: zaawansowany wiek, mutacje genów presenilin, polimorfizm apolipoproteiny E (ApoE), zmiany aktywności niektórych enzymów [13]. W trakcie rozwoju choroby stopniowej degradacji ulega układ odpornościowy, zmniejsza się masa ciała, zwiększa się ryzyko infekcji. Większą zachorowalność odnotowuje się u kobiet niż u mężczyzn, co prawdopodobnie jest związane z zaangażowaniem estrogenów w proces patologiczny [13]. Przyjmuje się, że oprócz wieku i obciążeń rodzinnych do czynników ryzyka zalicza się również, na przykład, nadciśnienie tętnicze, przebyte urazy głowy, hiperhomocysteinemię [14].

Możliwości diagnostyczne

Do niedawna podstawą rozpoznania AD były wyłącznie autopsyjne badania patomorfologiczne, dlatego obecnie badania kliniczne oraz prace nad wyjaśnieniem neurodegeneracji stanowią dominujące kierunki neurobiologii. Jednak, mimo postępów nauk medycznych, rozpoznanie następuje przeważnie zbyt późno — w drugiej czy nawet trzeciej fazie choroby, która pozostaje w stadium przedklinicznym przez wiele lat i, postępując, stopniowo niszczy układ limbiczny mózgu [15]. Wczesne rozpoznanie AD mogłoby nie tylko polepszyć jakość życia pacjentów, ale także zmniejszyć ciężar opieki dla rodziny chorego oraz koszty społeczne. Rozpoznanie AD jest określone w międzynarodowym protokole i składa się z wielu elementów oceny: epidemiologicznej, neuropsychologicznej, elektroencefalograficznej oraz neuroobrazowania. Ponadto określa się wybrane wskaźniki biochemiczne i genetyczne [16].

Do bezinwazyjnego obrazowania wnętrza mózgu stosuje się rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*), tomografię emisyjną pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission-computed tomography*) i pozytonową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*). Metody neurofizjologiczne są użyteczne w identyfikacji dysfunkcji mózgu i w diagnostyce różnicowej, umożliwiające określenie stopnia i topografii zwyrodnień neuronalnych, a tym samym — na wykluczenie obecności guza, przewlekłego krwaka i otępienia naczyniowego. Pomiar strukturalnego zaniku i swoistych zmian mózgowych, dotyczących na przykład hipokampa, za pomocą MR, dają podstawę do wczesnego wykrycia procesu zwyrodnieniowego przebiegającego z otępieniem jeszcze przed ujawnieniem się klinicznych objawów AD [17]. Dzięki SPECT można rozpoznać proces zwyrodnieniowy przed wystąpieniem zmian strukturalnych (zaniku) w obrębie układu limbicznego. Jest to także jedyne badanie pozwalające podejrzewać rozpoznanie otępień niealzheimerowskich, szczególnie w początkowej fazie choroby. Badanie SPECT wykazuje niedostateczny przepływ krwi w obszarze skroniowo-ciemieniowym. Wyniki perfuzji kory mózgowej za pomocą SPECT są korelowane z natężeniem procesu zwyrodnieniowego [18]. Bardzo czułym i nieinwazyjnym badaniem jest PET, w którym na podstawie zaburzeń metabolizmu glukozy i nadmiernej glikacji białek rozpoznaje się AD przed wystąpieniem zmian zanikowych. Obecnie poszukuje się nowych wskaźników pomocnych do rozpoznania AD jeszcze w okresie przedklinicznym, co może być istotne dla podjęcia działań terapeutycznych opóźniających wystąpienie choroby i ograniczenia jej skutków [19]. Dotychczas nie ma jednego swoistego biochemicznego wskaźnika AD, za pomocą którego można byłoby odpowiednio wcześniej wykryć chorobę i szybko zastosować odpowiednie leczenie.

Stężenie peptydów A β 42/43 w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF, *cerebrospinal fluid*) uważa się za wskaźnik nici neuropilowych (NT, *neuropil threads*). Zmiany w stężeniu A β 40 i A β 42 zależą od wieku (mniejsze u dzieci niż u dorosłych). Obniżone stężenie peptydów A β 42/43 i stosunku A β 42/40 w CSF uważa się za wskaźnik diagnostyczny AD. Fizjologiczny wzrost ich stężenia u osób powyżej 59. roku życia jest selektywnie hamowany w AD. Nie stwierdzono korelacji między A β 40 i A β 42 w CSF i w osoczu ani związku z wiekiem czy płcią. Wykazano istotną korelację między α_1 -chymotrypsyną w CSF i w osoczu (przejście

przez barierę naczyniowo-mózgową). Peptydy A β we krwi mogą więc pochodzić z innego źródła niż CSF, jednak u 10–20% pacjentów z AD stwierdza się zwiększone stężenie A β 42 we krwi.

Stężenie białka tau w CSF uważa się za wskaźnik zwyrodnień włóknkowych (NFT, *neurofibrillary tangles*). Ocena białka tau jako biologicznego markera w diagnostyce AD była przedmiotem wielu badań [19]. Okazało się, że istotnie podwyższone stężenie białka tau fosforyzowanego na serynie 199 (fosfo-tau-seryna-199) skorelowane z całkowitym tau w CSF może być nowym biowskaźnikiem w diagnostyce AD.

Mimo niewątpliwych osiągnięć współczesnej diagnostyki AD (neuroobrazowanie, metody immunoenzymatyczne i in.), w rutynowej diagnostyce stosuje się nieliczne metody, między innymi ze względu na wysokie koszty, trudności wykonawcze oraz niedostateczną swoistość.

Możliwości farmakoterapii

Współczesna farmakoterapia ma jedynie charakter objawowy, mając na celu ograniczenie zaburzeń w zakresie funkcji poznawczych (pamięci, uwagi, mowy itp.), jak również zaburzeń psychicznych i zachowań związanych z otępieniem, tj.: depresji, pobudzenia, objawów psychotycznych. Jej celem jest poprawa stanu chorego oraz spowolnienie progresji narastania objawów, nie prowadzi jednak do wyleczenia. Zatem celem takich interwencji terapeutycznych nie jest wyleczenie z choroby, a jedynie jej stabilizacja.

Jednym z lepiej udowodnionych hipotetycznych patomechanizmów AD są zaburzenia neurotransmisji cholinergicznej. W związku z tym zaleca się podawanie inhibitorów cholinesterazy (ChE, *cholinesterase*), których działanie polega na blokowaniu enzymu odpowiedzialnego za hydrolizę acetylocholin w synapsie, a tym samym — na zwiększeniu jej dostępności dla receptorów cholinergicznych (muskarynowych i nikotynowych). Prowadzi się także badania nad innymi, prawdopodobnymi mechanizmami działania tych związków (angiogeneza, neuroprotekcja) i ich klinicznym znaczeniem. Badania dotyczą również zwiększenia uwalniania innych neurotransmiterów oraz białka prekursorowego rozpuszczalnego amyloidu, hamowania toksyczności β -amyloidu, jak też modulowania efektu działania estrogenów. W tej grupie wyróżnia się odwracalne (takryna, donepezyl i galantamina), pseudoodwracalne (fizostygmina, eptostygmina, riwastygmina) oraz nieodwracalne (metrifonat) inhibitory ChE. W Polsce obecnie są

zarejestrowane następujące inhibitory ChE: donepezyl, riwastygmina, galantamina. W badaniach dowiedziono, że leki te są porównywalnie skuteczne w redukcji deficytów poznawczych, behawioralnych i funkcjonowania, szczególnie we wczesnym stadium choroby [20]. Ochronę przed nadmierną aktywacją układu glutamatergicznego ma zapewniać memantyna — antagonist receptoru N-metylo-D-asparagianu (NMDA, *glutamate-N-methyl-D-aspartate*). Memantyna wykazuje działanie modulujące na procesy neurotransmisji glutaminergicznej, co prowadzi do zmniejszenia nasilenia narastania objawów otępienia. Lek ten jest szczególnie polecany w zaawansowanym stadium choroby.

Brakuje dostatecznie pewnych dowodów efektywności stosowanych obecnie terapii modyfikujących naturalny przebieg choroby, do których zalicza się między innymi immunoterapię i modulację sekretaz, a w odniesieniu do białka *tau* — inaktywację kinazy 3-syntazy glikogenu (GSK-3, *glycogen synthase kinase*) i kinazy 5-cyklinozależnej (CDK-5, *cyclin-dependent kinase 5*). Duże zainteresowanie budzą również preparaty zapobiegające nieprawidłowemu fałdowaniu się i odkładaniu białek w procesach neurodegeneracji. Ostatnio do listy nowych strategii terapeutycznych włączono także farmakogenomikę, której istotną zaletą jest teoretyczna możliwość „dopasowania” leków do profilu genetycznego pacjenta.

Inhibitory ChE i antagoniści receptorów NMDA są obecnie jedynymi lekami oficjalnie zatwierdzonymi do leczenia AD.

Wszystkie pozostałe grupy leków (np. przeciwutleniacze, statyny, niesteroidowe leki przeciwzapalne, induktory ApoE) nie wykazują naukowo udowodnionej skuteczności terapeutycznej w AD i mogą być polecane jako leki w terapiach skojarzonych.

Perspektywy

Choroba Alzheimera jest schorzeniem heterogennym pod względami klinicznym, neuropatologicznym, biochemicznym i molekularnym. Do tej pory nie udało się określić w pełni wiarygodnego markera lub testu pozwalającego na presymptomatyczne zdiagnozowanie AD i jej różnicowanie z objawami fizjologicznego starzenia się. Takiego testu jak dotychczas nie ma. Sytuację dodatkowo komplikuje fakt, że proces patologiczny, klinicznie charakteryzujący się objawami niemożliwymi do jednoznacznego zdefiniowania, może się toczyć przez wiele lat przed pojawianiem się klinicznych

objawów choroby (tzw. okres prodromalny). Przebadano kilka markerów biologicznych (np. neurotransmitery, cytokiny, dysmutaza nadtlenkowa), ale wyników nie potwierdzono w dalszych badaniach. Nadal niektóre markery biologiczne (np. białko *tau*) są przydatne tylko w ocenie późnego stadium choroby.

Jednym z najważniejszych celów współczesnej neurobiologii jest opracowanie metod wczesnego rozpoznawania AD i ustalenie kryteriów precyzyjnej diagnostyki różnicowej chorób otępiennych, jak również rozwiązanie trudnych problemów terapeutycznych.

Nadal, mimo stosowania różnorodnych modeli badawczych, nie poznano dokładnie procesu neurodegeneracji, a w szczególności tego, w jaki sposób i jakimi czynnikami można go spowolnić, zatrzymać lub też mu zapobiec. W miarę poznawania dróg metabolicznych leżących u podstaw etiopatogenezy AD podejmuje się próby opracowania związków występujących w mózgu u chorych z AD, które można by wykorzystać jako leki. Potencjalnym lekiem prewencyjnym była, na przykład, szczepionka skierowana przeciwko biosyntezie A β , na razie jednak w tym celu próbuje się wykorzystać przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko N-końcowemu peptydowi A β , który przechodzi przez barierę krew-mózg i rozpuszcza płytki starcze (doświadczenie na transgenicznym myszach). U pacjentów zaobserwowano jednak objawy zapalenia mózgu, co wskazuje na duże ryzyko odpowiedzi autoimmunologicznej. Natomiast ostatnio doniesiono, że uprzednie poddanie się szczepieniom przeciwko krztuścowi, grypie czy tężcowi prawdopodobnie chroni przed rozwojem choroby. Oprócz terapii genowej czynione są również próby wykorzystania komórek macierzystych z krwi pępowinowej do uzyskania neuronów, astrocytów i oligodendrocytów. Największe zainteresowanie budzą jednak projekty leków, które mogłyby zapobiegać wewnątrzneuronalnej produkcji peptydów A β i ich agregacji. Potencjalne leki działające przyczynowo mogą hamować powstawanie depozytów β -amyloidowych. W jednej z proponowanych terapii eksperymentalnych wykorzystuje się w tym celu interakcję peptydów z proteoglikanami w mózgu. Na tej podstawie otrzymano lek *tramiprosate* (AlzhemedTM), który jest mimetykiem glikozaminoglikanu (GAG, *glycosaminoglycan*). Reaguje on z obszarem rozpuszczalnych i nierozpuszczalnych form białek amyloidowych wiążących GAG i zapobiega tworzeniu się agregatów, złogów amyloidowych. Do czynników zwiększają-

cych przeżywalność neuronów należą związki blokujące apoptozę, na przykład czynnik wzrostu nerwu (NGF, *nerve growth factor*) i inne neurotrofiny. Dużą uwagę zwrócili próby modulowania aktywności sekretaz do celów terapii anty-AD. Zahamowanie aktywności modulowania gamma-sekretazy może pozwolić na zmniejszenie biosyntezy peptydów A β , zwłaszcza A β 42 — najbardziej amyloidogennej i toksycznej izoformy peptydów. Atrakcyjnym celem terapii AD jest strategia „łamacza” złożeń A β , stabilizująca strukturę α -helikalną i destabilizująca strukturę β , prowadzącą do powstania depozytów β -amyloidowych. Ponieważ AD ma wieloskładnikową etiologię, większe niż dotąd wysiłki należy skierować na poszukiwanie nowych leków działających na liczne punkty docelowe. Można w tym zakresie wykorzystać dwie strategię. Jedną z nich, zwaną wieloskładnikową strategią terapeutyczną (dwie lub parę aktywności w jednym leku), stosowano w tradycyjnej medycynie od tysięcy lat (Chiny), a obecnie jest wykorzystywana w leczeniu infekcji ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*). Druga opiera się na zasadzie „jeden składnik–liczne cele”. Podjęto więc próby umieszczenia dwóch lub większej liczby farmakoforów w jednej cząsteczce, aby zaprojektować wieloaktywne czynniki, które działałyby w AD na więcej niż jeden punkt docelowy. Początkowo połączono inhibitory aktywności ChE i monoaminooksydazy (MAO, *monoamine oxidase*). Zastosowano na przykład takrynę, związaną z antyoksydacyjnym kwasem lipoidowym, co pozwoliło na opracowanie związku hybrydowego, cechującego się trzema funkcjami: hamowaniem aktywności ChE, indukowanym przez ChE zmniejszeniem agregacji A β oraz ochroną przed działaniem rodników i reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*). Mimo zachęcających efektów badań *in vitro* należy pamiętać o potencjalnym ryzyku ich stosowania u ludzi oraz uwzględnić trudną do przewidzenia farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania. Jednak, zdaniem niektórych badaczy, opracowanie tego typu leków będzie przełomem w walce z AD.

Ostatnio prowadzone badania mogą doprowadzić do powstania pierwszych leków działających przyczynowo, a nie objawowo. Będą to prawdopodobnie związki hamujące powstawanie blaszek amyloidowych, takie jak inhibitory β - i γ -sekretazy lub substancje eliminujące już istniejące złoże amyloidu. Dzięki blokowaniu aktywności β - i γ -sekretazy można zapobiec powstawaniu fragmentów β -amyloidu z białka prekursora amyloidu (APP,

amyloid precursor protein). Doniesienia te wymagają szczegółowej i ostrożnej weryfikacji, zwłaszcza że nie są znane konsekwencje inaktywacji enzymów zaangażowanych w przemianę APP, które mogą doprowadzić do niekorzystnej akumulacji produktów w komórkach czy poza nimi. Pewną przeszkodą jest konieczność opracowania związku, który nie tylko pokona barierę naczyniowo-mózgową oraz błony komórkowe neuronów, ale także błony wewnątrzkomórkowe.

Mimo wielu osiągnięć wciąż brakuje kluczowych eksperymentów, wykazujących związki funkcjonalne między zaburzeniami molekularnymi i objawami klinicznymi (fenotypami). Choroba Alzheimera nie jest wynikiem jednego specyficznego uszkodzenia, lecz skomplikowanej kaskady zaburzonych procesów biologicznych w układach pozaneuronalnych (np. naczyniowych, immunologicznych, endokrynologicznych, metabolicznych) w powiązaniu z heterogennością fenotypów.

Nasuwa się wiele pytań, na które nadal nie ma odpowiedzi. Jak ta kaskada prowadzi do dysfunkcji lub śmierci komórki? Dlaczego i jak ekspresja tych zaburzonych procesów uwidacznia się dopiero w późnych latach życia? Dlaczego działa tylko na pewne typy komórek w pewnych częściach mózgu, a nie w innych? Jak czynniki ryzyka, takie jak: wiek, wykształcenie, uraz głowy i toksyny, współdziałają z predyspozycją genetyczną?

Osiągnięcia medycznej genetyki molekularnej z ostatnich lat mogą przyspieszyć poznanie patogenyzy otępienia, poprawić trafność diagnostyczną poprzez wprowadzenie nowych biomarkerów i zindywidualizować leczenie dzięki zastosowaniu procedur farmakogenomiki–metabolomiki w badaniach nad nowymi lekami. Większość chorób neurodegeneracyjnych wykazuje pewne wspólne cechy w odniesieniu do podłoża genetycznego, zaangażowaniem wielu genów predysponujących do ich rozwoju, interakcji genom–środowisko i kompleksowych oddziaływań patogenetycznych, skutkujących złą reakcją na terapię. Głównym celem leczenia uwzględniającego podłoże genetyczne jest zahamowanie progresji choroby przez modyfikację kaskady zmian obejmujących genomikę, proteomikę i metabolomikę. Brytyjczy i szwedzcy badacze proponują zastosowanie technik metabolomiki w badaniach AD i w planowaniu indywidualnej strategii terapeutycznej. Metabolomika jest kompleksową analizą, swego rodzaju odzwierciedleniem całej przemiany materii u człowieka. Zastosowanie tej techniki w planowaniu leczenia choroby neurodegeneracyjnej stwarza nadzieję, że

na podstawie badania próbki biologicznej (np. analizy moczu pacjentów z AD, przeprowadzonej przed rozpoczęciem leczenia), będzie można indywidualizować terapię i przewidywać toksyczność stosowanych leków.

Uwzględniając niezwykle dynamiczny rozwój badań nad patogenezą, rozpoznawaniem i leczeniem AD wydaje się wielce prawdopodobne, że w najbliższych latach ludzkość wzbogaci się o arsenał środków terapeutycznych, które będą stanowić rzeczywisty przełom w walce z chorobami neurodegeneracyjnymi, na czele z AD. Prawdopodobnie dużą rolę w tej dziedzinie odegrają metody z obszaru medycyny „personalnej”. Wprawdzie obecna wiedza o patomechanizmie choroby nadal pozostaje fragmentaryczna, ale poznane fragmenty zaczynają się ze sobą łączyć, budząc coraz większą nadzieję na odkrycie całości.

PIŚMIENNICTWO

1. Holmes C., Wilkinson D. Molecular biology of Alzheimer's disease. *Adv. Psych. Treatment* 2000; 6: 193–200.
2. Sisodia S.S. Alzheimer's disease: perspectives for the new millennium. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 1169–1170.
3. Braak E., Griffin K., Arai K i wsp. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A. Alzheimer? *Eur. Arch. Psych. Clin. Neurosci.* 1999; 249: 14–22.
4. Andreasen N., Gottfries J., Vanmechelen E. i wsp. Evaluation of CSF biomarkers for axonal and neuronal degeneration, gliosis, and beta-amyloid, metabolism in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2001; 71: 557–558.
5. Chung H.Y., Brazil M.I., Soe T.T. i wsp. Uptake, degradation and release of fibrillar and soluble form of Alzheimers amyloid beta-peptide by microglial cells. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 32 301–32 308.
6. Tanzi R.E. Alzheimer's disease — from genes to drugs. IBC 9th Annual Conference on Alzheimers' Gene Discovery to Therapeutic Applications. Atlanta, 8–9 lutego, 2001.
7. Frohlich L., Blum-Degen D., Bernstein H.G. i wsp. Brain insulin and insulin receptor in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J. Neurol. Transm.* 1998; 105: 423–438.
8. Dobryszczyka W., Leszek J. Aspekty diagnostyczne i terapeutyczne neurodegeneracji w chorobie Alzheimera, otępieniu, starzeniu. *Continuo*, Wrocław 2007.
9. Leszek J. Choroby otępienne. Teoria i praktyka. *Continuo*. Wyd. II, Wrocław 2011.
10. Zotova E., Nicoll J.A.R., Kalaria R.I. i wsp. Inflammation in Alzheimer's disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Alzheimer's research and therapy* 2010; 2: 1–9.
11. Agostinho P., Cunha R.A., Oliveira C. Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimers disease. *Curr. Pharm. Des* 2010; 16: 2766–2778.
12. Kubis A.M., Janusz M. Choroba Alzheimera — nowe możliwości terapeutyczne oraz stosowane modele eksperymentalne. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2008; 62: 372–392.
13. Dobryszczyka W., Leszek J. Molekularne i kliniczne aspekty choroby Alzheimera. *Wyd. Volumed*, Wrocław 2001.
14. Hanon O., Latour F., Seux M.L. i wsp. Evolution of blood pressure in patients with Alzheimer's disease: a one year survey of a French Cohort (REAL.FR). *J. Nutr. Health Aging* 2005; 61: 1667–1672.
15. Cummings J.L., Cole G. Alzheimer's disease. *JAMA* 2002; 287: 2335–2338.
16. Bilikiewicz A. Stanowisko grupy ekspertów w sprawie zasad diagnozowania i leczenia otępienia w Polsce (IGERO). *Rocznik Psychogeriatr.* 1999; 3: 105–131.
17. Zimny A., Sasiadek M., Leszek J. i wsp. Does perfusion CT enable differentiating Alzheimers disease from vascular dementia and mixed dementia? A preliminary study. *J. Neurol. Sci* 2007; 257: 114–120.
18. BRAK.
19. Ray S., Britsch M., Herbert C. i wsp. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nat. Med.* 2007; 13: 1359–1362.
20. Cummings J.L. Drug therapy: Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 56–67.